

УДК 616.711-002.2:615.03

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА
У БОЛЬНЫХ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ
ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ БАЗИСНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова

Изучена динамика показателей функционального статуса у больных анкилозирующим спондилитом под влиянием различных видов базисных препаратов. Обнаружена положительная динамика изученных показателей функционального статуса при анкилозирующем спондилите к концу 3- и 6-месячного лечения сульфасалазином, метотрексатом и особенно ритуксимабом.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; базисные препараты.

**DYNAMICS OF INDICES OF FUNCTIONAL STATUS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING
SPONDYLITIS UNDER THE INFLUENCE OF DIFFERENT TYPES OF BASIC MEDICATIONS**

A. T. Mamasaidov, G. A. Kulchinova

The authors studied the dynamics of indices of functional status in patients with ankylosing spondylitis under the influence of different types of basic medications. Positive dynamics of the studied clinical signs of lesions of the peripheral joints were found in ankylosing spondylitis by the end of three- and six-month treatment with sulfasalazine, methotrexate, and especially with rituximab.

Key words: ankylosing spondylitis; basic medications.

Введение. Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, приводящее в процессе прогрессирования к анкилозированию и инвалидности больных [1].

АС до недавнего времени считалось заболеванием, излечение которого невозможно и при котором отсутствовали эффективные методы лечения, приводящие к стойкой ремиссии болезни [2]. В течение длительного времени основными видами терапии АС считались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС), которые были недостаточно эффективны для подавления активности и замедления прогрессирования заболевания [3–5]. Из базисных (болезнь-модифицирующих) препаратов при АС (по сравнению с ревматоидным артритом) в настоящее время применяются сульфасалазин и метотрексат [6–9]. Одним из новых и очень эффективных видов базисных препаратов в терапии АС являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в частности анти-В-клеточный препарат – ритуксимаб [10–15].

В клинической практике врача важное значение имеют методы исследования больных АС, позволяющие максимально объективно оценивать степень активности, тяжесть течения, прогрессирование болезни и эффективность проводимой терапии. Одним из таких методов при АС является определение выраженности трех показателей функционального статуса: BASFI, HAQ, HAQ-S.

Цель исследования – изучить у больных АС динамику трех показателей функционального статуса при использовании различных видов базисных препаратов.

Материалы и методы. Для достижения цели работы исследованы 74 больных с достоверным АС. Диагноз АС устанавливался в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями АС. Обследование и лечение больных проводились на базе специализированного ревматологического отделения Ошской межобластной клинической больницы, терапевтического стационара территориальной городской больницы г. Ош и отделения общей терапии Ош-

Таблица 1 – Динамика показателей функционального статуса (через 3 и 6 месяцев после лечения) (M±m)

Препарат Показатель	Этапы наблюдения											
	до лечения				3 мес.				6 мес.			
	НПВП n=26	СФ n=18	МТС n=18	РТМ n=8	НПВП n=26	СФ n=19	МТС n=15	РТМ n=8	НПВП n=26	СФ n=19	МТС n=15	РТМ n=8
BASFI, см	4,57 ± 0,36	4,63 ± 0,32	4,71 ± 0,27	4,88 ± 0,34	3,93 ± 0,32	3,91 ± 0,34	3,96 ± 0,31	* 3,85 ± 0,33	3,74 ± 0,35	* 3,57 ± 0,31	* 3,65 ± 0,34	*** 3,42 ± 0,31
HAQ, баллы	1,88 ± 0,17	1,91 ± 0,15	1,92 ± 0,13	1,95 ± 0,22	1,45 ± 0,19	1,54 ± 0,18	1,51 ± 0,19	* 1,29 ± 0,23	1,49 ± 0,18	* 1,39 ± 0,17	* 1,37 ± 0,18	*** 1,18 ± 0,14
HAQ-S, баллы	2,09 ± 0,19	2,11 ± 0,17	2,14 ± 0,13	2,16 ± 0,18	1,76 ± 0,17	1,69 ± 0,15	1,69 ± 0,16	* 1,54 ± 0,19	1,60 ± 0,18	* 1,48 ± 0,18	** 1,51 ± 0,17	*** 1,38 ± 0,17

Примечание: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001. Достоверность различий по отношению к показателям до лечения.

ской областной больницы инвалидов и участников войны.

Из 74 больных АС, включенных в исследование преобладали мужчины (56 против 18 женщин, т. е. соотношение составило 3:1), средний возраст составил 35,8 ± 2,3 года, в среднем длительность заболевания составила 7,3 ± 5,5 года. I степень активности выявлена у 9 (12,2 %), II степень активности – 43 (58,1 %) и III степень активности – 22 (29,7 %) больных АС. Центральная форма АС выявлена у 38 (51,4 %), а периферическая форма болезни – у 36 (48,6 %) больных. У большинства (90,5 %) больных имелись II и III рентгенологические стадии сакроилеита, а в 4,1 % случаев определялась I и в 5,4 % – IV рентгенологическая стадия поражения крестцово-подвздошных сочленений.

Динамику показателей функционального статуса больных АС определяли по изучению трех показателей функционального статуса: BASFI, HAQ, HAQ-S.

Все больные АС, включенные в исследование, методом адаптивной рандомизации были разделены на четыре группы в зависимости от вида терапии. Больные 1-й группы больных (n = 28) в качестве основной терапии получали НПВП в стандартных дозах. Больные 2-й группы (n = 20) в качестве базисной терапии получали сульфасалазин перорально в дозе 2,0 г в сутки. Больные 3-й группы (n = 18) в качестве базисной терапии получали метотрексат перорально в дозе 10–15 мг в неделю. Больные 4-й группы (n = 8) получали ритуксимаб (Мабтера, производства Ля Рош, Швейцария) в дозе 500 мг в/в капельно 2 раза с интервалом 2 недели. Внутривенное

введение ритуксимаба проводили по стандартной методике медленно в течение 3–3,5 час после предварительной премедикации метилпреднизолоном 100 мг в/в струйно. Больные 2-й, 3-й и 4-й групп базисную терапию вышеуказанными тремя препаратами получали на фоне стандартных доз НПВП. Больным 2-й, 3-й и 4-й групп сульфасалазин, метотрексат и ритуксимаб соответственно назначали после предварительной неэффективности НПВП, а больным 4-й группы ритуксимаб назначали после предварительной неэффективности метотрексата.

Результаты исследования. Динамика показателей функционального статуса у больных АС под влиянием лечения сульфасалазином, метотрексатом и ритуксимабом в сравнении с НПВП через 3 и 6 месяцев после лечения представлена в таблице 1.

Показатель BASFI у больных 1-й группы под влиянием лечения НПВП к концу 3-го месяца лечения недостоверно (p > 0,05) снизился с 4,57 ± 0,36 до 3,93 ± 0,32, к концу 6-го месяца лечения оставался без изменений (3,74 ± 0,35 и 3,71 ± 0,31). Данный показатель во 2-й группе больных, получавших сульфасалазин, к концу 3-го месяца лечения уменьшился с 4,63 ± 0,32 до 3,91 ± 0,34 (статистически недостоверно, p > 0,05), а к концу 6-го месяца лечения отмечено его достоверное снижение до 3,57 ± 0,31 (p < 0,05). BASFI в 3-й группе больных, получавших метотрексат, недостоверно снизился к концу 3-го месяца лечения с 4,71 ± 0,27 до 3,96 ± 0,31 (p > 0,05), а к концу 6-месячного лечения отмечено достоверное снижение – до 3,65 ± 0,34 (p < 0,05). В 4-й группе больных АС, получавших ритуксимаб, достоверное снижение этого

показателя отмечено как к концу 3-месячного лечения с $4,88 \pm 0,34$ до $3,85 \pm 0,33$ ($p < 0,05$), так и к концу 6-го месяца (до $3,42 \pm 0,31$, $p < 0,001$) лечения.

Под влиянием лечения НПВП в 1-й группе больных динамика снижения показателя НАQ к концу 3-го месяца лечения была недостоверной ($p > 0,05$) с $1,88 \pm 0,17$ до $1,54 \pm 0,29$, а к концу 6-го месяца лечения этот показатель перестал снижаться ($1,49 \pm 0,18$). Данный показатель во 2-й группе больных, получавших сульфасалазин к концу 3-го месяца лечения уменьшился с $1,91 \pm 0,15$ до $1,49 \pm 0,18$ (статистически недостоверно, $p > 0,05$), а к концу 6-го месяца лечения отмечено его достоверное снижение до $1,39 \pm 0,17$ ($p < 0,05$). НАQ в 3-й группе больных, получавших метотрексат, недостоверно снизился к концу 3-го месяца лечения с $1,92 \pm 0,13$ до $1,51 \pm 0,19$ ($p > 0,05$), а к концу 6-месячного лечения отмечено достоверное снижение этого показателя соответственно $1,37 \pm 0,18$ ($p < 0,05$). В 4-й группе больных АС, получавших ритуксимаб, достоверное снижение этого показателя отмечено как к концу 3-го месяца лечения с $1,95 \pm 0,22$ до $1,29 \pm 0,23$ ($p < 0,05$), так и к концу 6-го (до $1,18 \pm 0,14$, $p < 0,001$) месяца лечения.

Показатель НАQ-S у больных 1-й группы под влиянием лечения НПВП к концу 3-го месяца лечения статистически не достоверно ($p > 0,05$) снизился с $2,09 \pm 0,19$ до $1,76 \pm 0,17$, а к концу 6-го месяца лечения это динамика исчезла ($1,60 \pm 0,18$). Данный показатель во 2-й группе больных, получавших сульфасалазин, к концу 3-го месяца лечения уменьшился с $2,11 \pm 0,17$ до $1,69 \pm 0,15$ (статистически недостоверно, $p > 0,05$), а к концу 6-го месяца лечения отмечено его достоверное снижение до $1,48 \pm 0,18$ ($p < 0,05$). Показатель НАQ-S в 3-й группе больных, получавших метотрексат, недостоверно снизился к концу 3-го месяца лечения с $2,14 \pm 0,13$ до $1,69 \pm 0,16$ ($p > 0,05$), а к концу 6-го месяца лечения отмечено его достоверное снижение – до $1,51 \pm 0,17$ ($p < 0,01$). В 4-й группе больных АС, получавших ритуксимаб, достоверное снижение этого показателя отмечено уже к концу 3-го месяца лечения с $2,16 \pm 0,18$ до $1,54 \pm 0,19$ ($p < 0,05$), а к концу 6-го (до $1,38 \pm 0,17$, $p < 0,001$) месяца лечения достоверность снижения этого показателя сохранялась.

Таким образом, отмечено улучшение всех трех показателей функционального статуса больных АС во всех трех группах базисного лечения на всех этапах терапии. В 1-й группе больных, получавших НПВП, улучшение показателей функционального статуса больных на всех этапах лечения было в виде тенденции без статистической достоверности ($p > 0,05$). Во 2-й группе больных, получавших суль-

фасалазин, статистическое достоверное улучшение показателей функционального статуса больных появилось к концу 6-го месяца лечения ($p < 0,05$), а в конце 3-го месяца лечения достоверности не было ($p > 0,05$). Практически такая же динамика показателей функционального статуса больных отмечена в 3-й группе пациентов АС, получавших метотрексат. А вот в 4-й группе больных АС, получавших ритуксимаб, статистически достоверное снижение показателей функционального статуса появилось к концу 3-го месяца лечения ($p < 0,05$) и сохранялось к концу 6-го месяца лечения ($p < 0,001$). Следовательно, к концу 3- и 6-месячного лечения положительная динамика показателей функционального статуса больных АС отмечена у больных АС, принимавших в качестве базисной терапии сульфасалазин и метотрексат, особенно ритуксимаб.

Выводы

1. Изучение показателей функционального статуса позволяет объективно оценить клиническую эффективность проводимой терапии АС.

2. Использование таких базисных препаратов, как сульфасалазин, метотрексат и ритуксимаб приводит к положительной динамике показателей функционального статуса у больных АС.

3. При лечении АС ритуксимабом отмечаются более выраженные положительные сдвиги показателей функционального статуса, чем при лечении сульфасалазином и метотрексатом.

Литература

1. *Насонов Е.Л.* Ревматология: клинические рекомендации / Е.Л. Насонов. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 271.
2. *Агабабова Э.Р.* Современные направления исследований при спондилоартропатиях / Э.Р. Агабабова // Актовая речь. Первый Всероссийский конгресс ревматологов, г. Саратов, 20 мая 2003 г. Саратов, 2003.
3. *Song I. H., Poddubnyy D.A., Rudwaleit M., Sieper J.* Benefits and Risks of Ankylosing Spondylitis Treatment With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs // *Arthr & Rheum.* Apr. 2008. Vol. 58. N 4. P. 929–938.
4. *Luukkainen R., Nissila M., Asikainen E. et al.* Periarthicular corticosteroid treatment of the sacroiliac joints in patients with seronegative spondyloarthropathy // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1999. Vol. 17. P. 88.
5. *Gunaydin I., Pereira P.L., Daikeler T. et al.* Magnetic resonance imaging guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints in patients with therapy resistant spondyloarthropathy: A pilot study // *J. Rheumatol.* 2000. Vol. 27. P. 424.
6. *Biasi D., Carletto A. et al.* Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-

- year open study // *Clinical Rheum.* 2000. Vol. 19. P. 114–117.
7. *Braun J., Alten R. et al.* Efficacy of sulfasalazine in indifferntiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis-a multicenter randomized controlled trial. Annual European Congress of Rheumatology, EULAR 2004, SAT0088.
 8. *Braun J., Zochling J., Baraliakos X. et al.* Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomized controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. P. 1147–1153.
 9. *Haibel H., Brandt H.C., Song I.H. et al.* No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. P. 419–421.
 10. *Braun J., Sieper J.* Biological therapis in the spondyloarthritides – the current state // *Rheumatology.* 2004. Vol. 43. P. 1072–1084.
 11. *Schett G., Landewe R., van der Heijde D.* Tumour necrosis factor blockers and structural remodeling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction? // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. P. 709–711.
 12. *Pham T., Landewe R., van der Linden S. et al.* An international study on staring tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. P. 1620–1625.
 13. *Van der Heijde D. et al.* Efficacy and safety of adalimumamb in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthr. Rheum.* 2006. Vol. 54. P. 2136–2146.
 14. *Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* 2008 Vol. 67. Suppl. 3. P. 2–25.
 15. *Breban M., Ravaud P., Claudepierre P. et al.* Maintenance of Infliximab Treatment in Ankylosing Spondylitis Results of a One-Year Randomized Controlled Trial Comparing Systematic Versus On-Demand Treatment // *Arthr & Rheum.* 2008. Vol. 58. N 1. P. 88–97.